

РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА В ЗАЖИВЛЕНИИ КОЖНЫХ РАН. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Петровская М.А.

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России,

Тверь, Россия

Резюме. Регенерация тканей - это сложный, динамичный процесс, поддерживаемый множеством клеточных процессов, которые должны быть четко скоординированы для эффективного восстановления поврежденных тканей. В этом обзоре представлены функции и механизмы действия факторов роста в контексте общего процесса заживления кожных ран.

Ключевые слова: факторы роста, регенерация тканей, фазы заживления.

THE ROLE OF GROWTH FACTORS IN THE HEALING OF SKIN WOUNDS.

LITERATURE REVIEW

Petrovskaya M.A.

Tver State Medical University, Tver, Russia

Resume. Tissue regeneration is a complex, dynamic process supported by a variety of cellular processes that must be well coordinated to effectively repair damaged tissues. This review presents the functions and mechanisms of action of growth factors in the context of the overall healing process of skin wounds.

Key words: growth factors, tissue regeneration, healing phases.

Введение. В настоящее время процесс образования новых тканей является предметом для многочисленных исследований [4]. Особый интерес вызывает восстановление целостности кожи в процессах ранозаживления. Так обширные эксперименты продемонстрировали, что все этапы регенерации взаимосвязаны между собой и влияют на окончательный функциональный и косметический результат [5].

Регенерация тканей – это хорошо организованный сложный процесс, включающий ряд клеточных и молекулярных взаимодействий, которые частично регулируются факторами роста, которые были широко исследованы, и доказано, что они стимулируют многие процессы, связанные с заживлением ран [15].

Цель работы – по результатам литературных данных определить факторы роста принимающих участие в регенерации тканей.

Заживление ран можно разделить на три фазы: экссудативная или воспалительная, пролиферативная (образование грануляционной ткани) и фаза эпителизации [3]. Эти стадии происходят последовательно, хотя и накладываются друг на друга.

Для начала регенерации тканей необходима воспалительная фаза [21]. Сразу после травмы поврежденные кровеносные сосуды быстро сокращаются и образуется тромб. Тромбоциты, основные элементы гемостаза и коагуляции, активируются при соприкосновении с субэндотелиальным матриксом сосудов [7]. Активация тромбоцитов приводит к высвобождению комплекса веществ, усиливающих воспалительный процесс включая тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), а также белков, сходных с эпидермальным фактором роста (EGF), трансформирующим фактором роста-альфа (TGF- α) и тромбоцитарным фактором роста эндотелиальных клеток (PD-ECGF) [20]. Попадая на место повреждения, эти факторы роста стимулируют приток воспалительных клеток.

Важным событием воспалительной фазы заживления ран является быстрое накопление нейтрофилов. По данным Gao M. et al. 2024, TGF- β стимулирует приток нейтрофилов, а также макрофагов в область раны [9]. Нейтрофилы служат для предотвращения бактериальной инфекции в области раны путем фагоцитирования и переваривания поврежденных тканей и бактерий. Затем нейтрофилы фагоцитируются тканевыми макрофагами, уровень которых увеличивается по мере уменьшения количества нейтрофилов [2]. Было доказано, что макрофаги играют важную роль в заживлении ран и оказывают значительное влияние на раневую среду [10]. Лейбович и Росс (1975) впервые продемонстрировали, что замедленная пролиферация фибробластов и фиброз возникают, когда в ранах уменьшается количество макрофагов [12]. В дополнение к высвобождению различных протеолитических ферментов и факторов роста, включая интерлейкин-1 (IL-1), основной фактор роста фибробластов (bFGF), PDGF, TGF- α и TGF- β , макрофаги продолжают фагоцитирование нейтрофилов и поврежденной ткани. Следовательно, при взаимодействии с нейтрофилами, макрофагами и эозинофилами факторы роста могут инициировать и усиливать воспалительную фазу регенерации [16].

Пролиферативная фаза заживления характеризуется интенсивной активацией кератиноцитов, фибробластов, макрофагов и эндотелиальных клеток для управления закрытием раны. Процесс образования грануляционной ткани также регулируется факторами роста, выделяемыми из тромбоцитов и макрофагов [17]. Например, PDGF может повышать экспрессию и высвобождение IGF-I в гладкомышечных клетках сосудов и фибробластах. Кроме того, поврежденные эндотелиальные клетки выделяют PDGF, IGF-I и b-FGF которые стимулируют экспрессию и пролиферацию генов фибробластов [6].

Ключевым моментом формирования грануляционной ткани является процесс восстановления кровоснабжения, который стимулируется несколькими факторами роста, к числу которых относятся

b-FGF, a-FGF, TGF- α и TGF- β [15]. Ангиогенез запускается гипоксией, которая, в свою очередь, стимулирует экспрессию индуцируемых гипоксией факторов (HIFs) и циклооксигеназы 2 и последующее высвобождение VEGF и других факторов. В ответ на эти изменения микрососудистые эндотелиальные клетки пролиферируют и мигрируют в ложе раны, прорастая новыми сосудами, которые сливаются с другими, образуя стабильную сеть канальцев [11].

Макрофаги играют важную роль в ангиогенезе, способствуя поведению микрососудистых эндотелиальных клеток. Они продуцируют протеазы, такие как MMPs, разрушающие плотную сеть фибрина, и хемотаксические факторы (например, TNF- α , VEGF и TGF- β), стимулирующие миграцию эндотелия [8].

Основным типом клеток ответственных за эпителизацию являются фибробласты. [14]. Эти клетки непосредственно влияют на регенерацию и на формирование рубцов при тяжелых ожогах. Повышенная экспрессия TGF- β и механическое натяжение стимулируют дифференцировку миофибробластов [13]. Реакция заживления ран ослабевает, когда макрофаги, эндотелиальные клетки и фибробласты подвергаются апоптозу или покидают место повреждения, оставляя рубец. Yamakawa S. et al. показал, что факторы роста EGF и TGF- α значительно влияют на процесс и скорость эпителизации раны [19]. Способствуя образованию рубца с небольшим фиброзом, минимальным при наличии раневой контракции и возвращение практически к нормальной структуре ткани и функции органа [18].

В целом факторы роста можно определить как агенты, которые стимулируют пролиферацию клеток и метаболизм посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, связанными с клеточной мембраной. Кроме того, эти белки могут стимулировать миграцию клеток в раневое пространство, выступая в качестве хемоаттрактантов для привлечения важных клеток, таких как лейкоциты и фибробласты, в область повреждения. В настоящее время можно считать установленным, что заживление ран ускоряется различными факторами роста, влияющими на пролиферацию и дифференцировку клеток.

Выводы. В настоящее время известно множество факторов роста, оказывающих мощное действие на регенерацию тканей, включая PDGF, VEGF, FGF, эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), трансформирующим фактором роста-альфа (TGF- α) и другие.

Список литературы

1. Абаев Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 3-10.

2. Андрюков Б. Г., Сомова Л.М., Дробот Е.И., Матосова Е.В. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 12. – С. 825-833.
3. Гнедой С.Н., Миханов В.А., Никитенко И.Е. и др. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – Т.12. – С. 72-76.
4. Образцова А.Е., Ноздреватых А.А. Морфофункциональные особенности репаративного процесса при заживлении кожных ран с учетом возможных рубцовых деформаций (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2021. – № 1. – С. 98 -107.
5. Филиппова О. В., Красногорский И. В., Баиндурашвили А. Г., Афоничев К. А. Функциональные и косметические результаты лечения ран: причины неудовлетворительных исходов и пути их профилактики // Детская хирургия. – 2013. № 6. – С. 31-35.
6. Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 23-33.
7. Clark R. Fibrin is a many splendored thing // J. Investigative Dermatology. – 2003. – V. 121. – doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12575.x
8. Du Cheyne C., Tay H., De Spiegelaere W. The complex TIE between macrophages and angiogenesis // Anat. Histol. Embryol. – 2019. – V. 49. – P. 585–596.
9. Gao M., Guo H., Dong X. et al. Regulation of inflammation during wound healing: the function of mesenchymal stem cells and strategies for therapeutic enhancement // Front. Pharmacol. – 2024. – V. 15. – doi 10.3389/fphar.2024.1345779
10. Geissmann F., Manz M. G., Jung S. et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells // Science. – 2010. – V. 327. – P. 656–661.
11. Honnegowda T.M., Kumar P., Udupa E. et al. Role of angiogenesis and angiogenic factors in acute and chronic wound healing // Plast. Aesthet. Res. – 2015. – V. 2. – P. 243–249.
12. Kiritsy C.P., Lynch A.B., Lynch S.E. Role of growth factors in cutaneous wound healing: a review // Crit Rev Oral Biol Med. – 1993. – V. 4, N 5. – P. 729-760.
13. Larouche J., Sheoran S., Maruyama K., Martino M.M. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic target // Adv. Wound Care. – 2018. – V. 7. – P. 209–231.
14. Li J., Chen J., Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing // Clin. Dermatol. – 2007. – V. 25. – P. 9–18.
15. Liu Y., Lou W.P.K. The engine initiating tissue regeneration: does a common mechanism exist during evolution // Cell Regen. – 2021. – V. 10. – doi: 10.1186/s13619-020-00073-1.
16. Russell D.G., Huang L., VanderVen B.C. Immunometabolism at the interface between macrophages and pathogens // Nat. Rev. Immunol. – 2019. – V. 19, N 5. – P. 291–304.

17. Valluru M., Staton C.A., Reed M.W.R., Brown N.J. Transforming growth factor- β and endoglin signaling orchestrate wound healing // *Front. Physio.* – 2011. – V. 2, N. 89. – DOI: 10.3389/fphys.2011.00089
18. Wilkinson H.N., Hardman M.J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes // *Open biology.* – 2020. – V. 10, N. 9. – P. 1–14.
19. Yamakawa S., Hayashida K. Advances in surgical applications of growth factors for wound healing // *Burn Trauma.* – 2019. – V.7, N 10. – doi:10.1186/s41038-019-0148-1
20. Yun Y-R., Won J.E., Jeon E. Fibroblast Growth Factors: Biology, Function, and Application for Tissue Regeneration // *Journal of Tissue Engineering.* – 2010. – V. 1, N 1. doi:10.4061/2010/218142
21. Zhu M., Cao L., Melino S. et al. Orchestration of mesenchymal stem/stromal cells and inflammation during wound healing // *Stem Cells Transl. Med.* – 2023. – V. 12. – P. 576–587.